

**3-amino-3-arylpropan-1-ol-derivates, their preparation and use**

**Patent number:** EP1043306  
**Publication date:** 2000-10-11  
**Inventor:** BUSCHMANN HELMUT DR (DE); HENNIES HAGEN-HEINRICH DR (DE); SUNDERMANN BERND DR (DE); KOEGEL BABETTE-YVONNE DR (DE)  
**Applicant:** GRUENENTHAL GMBH (DE)  
**Classification:**  
- international: C07C217/52; C07C219/24; A61K31/235; A61K31/137; A61P29/00; A61P23/00; A61P17/00; A61P21/00; A61P25/00; A61P9/00; A61P1/00  
- european: C07C219/24; C07C217/52  
**Application number:** EP20000104740 20000304  
**Priority number(s):** DE19991015602 19990407

**Also published**

US6288;  
JP20003  
EP10433  
DE19915

**Cited document**

US4143;  
US3975;  
US3937;  
EP10433

**Abstract of EP1043306**

3-Amino-3-(hetero)aryl-propan-1-ol benzyl ethers and benzoate esters (I) are new.

The 3-amino-3-(hetero)aryl-propan-1-ol benzyl ether and benzyl esters are compounds of formula (I), including their enantio and diastereoisomers, and their addition salts.

A = aryl optionally containing hetero atoms;

R<1>, R<2> = 1-6C alkyl; or

R<1> + R<2> = form 2-6C alkylidene optionally benzo-fused or substituted with phenyl;

R<3> = H or CH<sub>3</sub>;

R<4>, R<5> = 1-6C alkyl, 3-6C cycloalkyl, phenyl, benzyl or phenethyl; or

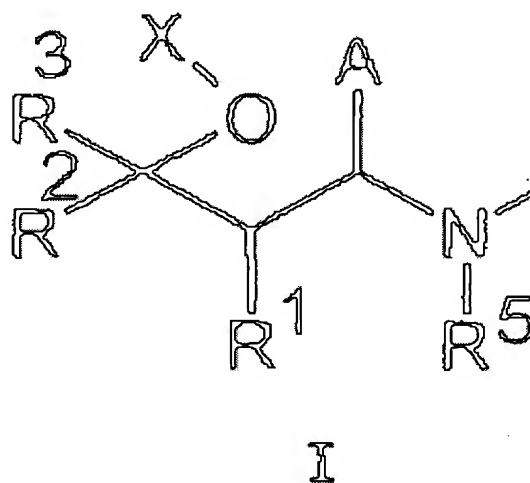
R<4> + R<5> = form 3-6C alkylidene or -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

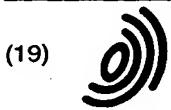
X = group of formula (i) or (ii);

R<12>-R<14> = H, F, Cl, Br, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OR<11>, SR<11>, OCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, 1-6C alkyl, phenyl, CN, COOR<11> or NO<sub>2</sub>; and

R<11> = H, 1-6C alkyl, phenyl, benzyl or phenethyl.

An Independent claim is also included for the preparation of compounds (I).





Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

**EP 1 043 306 A2**

(12)

**EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**(43) Veröffentlichungstag:  
11.10.2000 Patentblatt 2000/41

(21) Anmeldenummer: 00104740.6

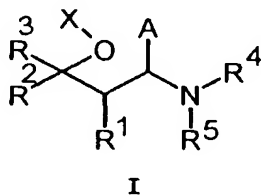
(22) Anmeldetag: 04.03.2000

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: **C07C 217/52**, C07C 219/24,  
A61K 31/235, A61K 31/137,  
A61P 29/00, A61P 23/00,  
A61P 17/00, A61P 21/00,  
A61P 25/00, A61P 9/00,  
A61P 1/00(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU  
MC NL PT SE  
Benannte Erstreckungsstaaten:  
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: 07.04.1999 DE 19915602

(71) Anmelder: Grünenthal GmbH  
52078 Aachen (DE)(72) Erfinder:  
• Sundermann, Bernd, Dr.  
52072 Aachen (DE)  
• Kögel, Babette-Yvonne, Dr.  
52379 Langerwehe-Hamich (DE)  
• Hennies, Hagen-Heinrich, Dr.  
52152 Simmerath (DE)  
• Buschmann, Helmut, Dr.  
52066 Aachen (DE)(54) **3-Amino-3-arylpropan-1-ol-Derivate, deren Herstellung und Verwendung**

(57) Die Erfindung betrifft 3-Amino-3-arylpropan-1-ol-Derivate der allgemeinen Formel I,



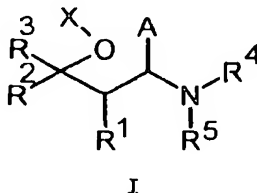
worin R<sup>1</sup>, bis R<sup>5</sup>, A und X die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben sowie deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel.

EP 1 043 306 A2

## EP 1 043 306 A2

## Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft 3-Amino-3-arylpropan-1-ol-Derivate, der allgemeinen Formel 1, worin



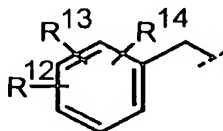
$R^1, R^2$  , jeweils unabhängig voneinander,  $C_{1-6}$ -Alkyl oder  $R^1$  und  $R^2$  zusammen einen  $(CH_2)_{2-6}$ -Ring bilden, der auch benzokondensiert oder phenylsubstituiert sein kann

$R^3$  H, Methyl

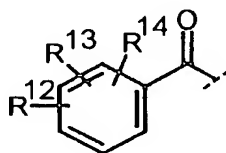
$R^4, R^5$  , jeweils unabhängig voneinander,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_3-C_6$ -Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl oder  $R^4$  und  $R^5$  zusammen einen  $(CH_2)_{3-6}$ - oder  $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ -Ring bilden

A ein Arylrest, der gegebenenfalls Heteroatome im Ringsystem aufweist,

X ein substituiertes Benzyl der Formel XI



oder ein substituiertes Benzoyl der Formel XII



worin

$R^{12}$  bis  $R^{14}$  , jeweils unabhängig voneinander, H, F, Cl, Br,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ ,  $OR^{11}$ ,  $SR^{11}$ ,  $OCF_3$ ,  $SO_2CH_3$ ,  $SO_2CF_3$ ,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Phenyl, CN,  $COOR^{11}$ ,  $NO_2$  mit

$R^{11}$  H,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl

## EP 1 043 306 A2

bedeuten,

und deren Diastereomere oder Enantiomere in Form ihrer Basen oder Salze physiologisch verträglicher Säuren, sowie deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel.

[0002] Die Behandlung chronischer und nichtchronischer Schmerzzustände hat in der Medizin eine große Bedeutung, denn Schmerz gehört zu den Basissymptomen in der Klinik. Zur Zeit besteht ein weltweiter Bedarf an zusätzlicher, nicht ausschließlich opioider, aber gut wirksamer Schmerztherapie. Der dringende Handlungsbedarf für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist, dokumentiert sich in der großen Anzahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die auf dem Gebiet der angewandten Analgetik bzw. der Grundlagenforschung zur Nociception in letzter Zeit erschienen sind.

[0003] Klassische Opioide wie z.B. Morphin sind bei der Therapie starker bis stärkster Schmerzen gut wirksam. Ihr Einsatz wird jedoch durch die bekannten Nebenwirkungen z.B. Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation, Sucht, Abhängigkeit und Toleranzentwicklung limitiert. Sie können daher nur unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen wie z.B. speziellen Verordnungsvorschriften über einen längeren Zeitraum oder in höheren Dosierungen gegeben werden (Goodman, Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Pergamon Press, New York 1990). Außerdem sind sie bei einigen Schmerzzuständen, insbesondere bei neuropathischen Schmerzen, weniger wirksam.

[0004] Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand darin, eine neue Strukturklasse analgetisch wirksamer Substanzen zu finden, die sich zur Schmerztherapie eignen. Weitere Aufgaben bestanden darin, Wirkstoffe zu finden, die sich auch zur Verwendung als Lokalanästhetikum und/oder Antiarrhythmikum und/oder Antiemetikum und/oder Nootropikum (Neurotropikum) und/oder zur Behandlung/Therapie von kardiovaskulären Erkrankungen und/oder Harninkontinenz und/oder Diarrhöe und/oder Pruritus und/oder Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenabhängigkeit und/oder Entzündungen eignen.

[0005] Es wurde gefunden, daß die Verbindungsklasse der allgemeinen Formel I sich durch eine ausgeprägte analgetische Wirkung auszeichnet. Darüber hinaus zeigen die Verbindungen der allgemeinen Formel I deutliche Affinität zur Bindungsstelle 2 des Natriumkanals (BTX-Bindung) und zur Benzothiazepin-Bindungsstelle des L-Typ Kalziumkanals (Diltiazem-Bindung). Dadurch ist die Verbindungsklasse der allgemeinen Formel I auch zur Verwendung als Lokalanästhetikum und/oder Antiarrhythmikum und/oder Antiemetikum und/oder Nootropikum (Neurotropikum) und/oder zur Behandlung/Therapie von kardiovaskulären Erkrankungen und/oder Harninkontinenz und/oder Diarrhöe und/oder Pruritus und/oder Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenabhängigkeit und/oder Entzündungen geeignet.

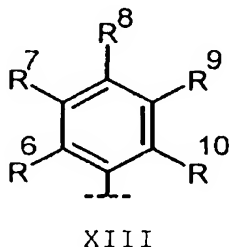
[0006] Die Erfindung betrifft daher 3-Amino-3-arylpropan-1-ol-Derivate der allgemeinen Formel I und deren Diastereomere oder Enantiomere in Form ihrer Basen oder Salze physiologisch verträglicher Säuren.

[0007] Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen einen (CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>-Ring bilden, der auch benzokondensiert oder phenylsubstituiert sein kann, R<sup>3</sup> bis R<sup>5</sup>, A und X die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I haben oder

[0008] Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen einen (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-Ring bilden, der auch benzokondensiert oder phenylsubstituiert sein kann, R<sup>3</sup> bis R<sup>5</sup>, A und X die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I haben oder

[0009] Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R<sup>3</sup> ein Rest aus der Gruppe von Wasserstoff oder Methyl darstellt, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> bis R<sup>5</sup>, A und X die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I haben oder

[0010] Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen A einen Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XIII



wobei

R<sup>6</sup> bis R<sup>10</sup> ,jeweils unabhängig voneinander, H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OH, OR<sup>11</sup>, OCF<sub>3</sub>, SR<sup>11</sup>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>-

## EP 1 043 306 A2

Alkyl, Phenyl, CN, COOR<sup>11</sup>, NO<sub>2</sub> oder R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> oder R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> zusammen inen OCH<sub>2</sub>O- oder OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-Ring bilden,

R<sup>11</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl

oder Thiophen oder Furan bedeutet und R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> und X die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I haben oder

[0011] Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen einen (CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>-Ring bilden, der auch benzokondensiert oder phenylsubstituiert sein kann, R<sup>3</sup> ein Rest aus der Gruppe von Wasserstoff oder Methyl darstellt, R<sup>4</sup> bis R<sup>5</sup>, A und X die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I haben oder

[0012] Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen einen (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-Ring bilden, der auch benzokondensiert oder phenylsubstituiert sein kann, A einen Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XIII oder Thiophen oder Furan, R<sup>3</sup> ein Rest aus der Gruppe von Wasserstoff oder Methyl darstellt, R<sup>4</sup> bis R<sup>5</sup> und X die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I haben oder

[0013] Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen einen (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-Ring bilden, A einen Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XIII oder Thiophen oder Furan, R<sup>3</sup> ein Rest aus der Gruppe von Wasserstoff oder Methyl darstellt, R<sup>4</sup> bis R<sup>5</sup> und X die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I haben oder

[0014] Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen einen (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-Ring bilden, A Thiophen, R<sup>3</sup> ein Rest aus der Gruppe von Wasserstoff oder Methyl darstellt, R<sup>4</sup> bis R<sup>5</sup> und X die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I haben oder

[0015] Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen einen (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-Ring bilden, A Furan, R<sup>3</sup> ein Rest aus der Gruppe von Wasserstoff oder Methyl darstellt, R<sup>4</sup> bis R<sup>5</sup> und X die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I haben oder

[0016] Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X einen Rest aus der Gruppe von substituiertem Benzyl der Formel XI oder substituiertem Benzoyl der Formel XII darstellt, R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> und A die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.

[0017] Zu weiteren bevorzugten Verbindungen zählen:

Dimethyl-{{2-(2-methylbenzyloxy)cyclohexyl}phenylmethyl}amin und das entsprechende Hydrochlorid

[2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexyl]-4-trifluormethylbenzoat und das entsprechende Hydrochlorid

[2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexyl]-4-methoxybenzoat und das entsprechende Hydrochlorid

{{2-(2-Chlorbenzyloxy)cyclohexyl}-(2-chlorphenyl)-methyl}dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

{{2-Chlorphenyl}-[2-(4-methylbenzyloxy)cyclohexyl]-methyl}dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

{{2-(4-Fluorbenzyloxy)cyclohexyl}phenylmethyl}dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

[0018] In einer besonderen Ausführungsform der Erfindung werden die Enantiomere einer erfindungsgemäßen Verbindung in einem nicht-äquimolaren Verhältnis, wobei der Anteil eines Enantiomers am Enantiomerengemisch vorzugsweise 5 bis 45 Massenprozent beträgt, als Wirkstoff in einem Arzneimittel eingesetzt, welches gegebenenfalls weitere Wirkstoffe enthalten kann.

[0019] Der Ausdruck „C<sub>1-6</sub>-Alkyl“ bedeutet im Rahmen der vorliegenden Erfindung geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, Neopentyl und n-Hexyl genannt.

[0020] Der Ausdruck „C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl“ bedeutet im Rahmen der vorliegenden Erfindung gesättigte cyclische Kohlenwasserstoffe oder geradkettige oder verzweigte Alkylreste, die gesättigte cyclische Kohlenwasserstoffe enthalten, mit insgesamt 3 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien Cyclopropyl, Cyclopropylmethyl, Methylcyclopropyl, Cyclobutyl, 1-Cyclopropylethyl, 2-Cyclopropylethyl, Cyclopentyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl erwähnt.

[0021] Der Ausdruck „Aryl“ bedeutet im Rahmen der vorliegenden Erfindung unsubstituierte oder gegebenenfalls mit R<sup>6</sup> bis R<sup>10</sup> ein- oder mehrfach substituierte vorzugsweise aromatische Carbozyklen, die Heteroatome im Ringsystem enthalten können. Vorzugsweise steht für Aryl ein substituiertes Phenyl der Formel XIII.

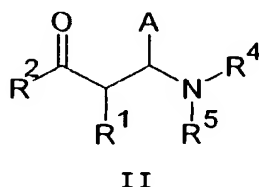
[0022] Vorzugsweise bedeuten Aryl-Reste mit Heteroatomen im Rahmen der vorliegenden Erfindung mit den Resten R<sup>6</sup> bis R<sup>10</sup> ein- oder mehrfach substituierte oder unsubstituierte 5- oder 6-gliedrige ungesättigte, gegebenen-

## EP 1 043 306 A2

falls mit weiter n Ringen kondensierte heterocyclisch Verbindungen, die ein oder zwei Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel enthalten.

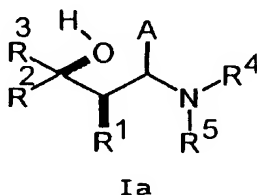
**[0023]** Beispielhaft seien aus der Gruppe der ungesättigten heterocyclischen Verbindungen Furan, Thiophen, Pyrrol, Pyridin, Pyrimidin, Chinolin, Isochinolin, Phthalazin oder Chinazolin aufgeführt.

**[0024]** Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I. Zur Herstellung der Verbindungen der Formel I setzt man die Mannichbasen der Formel II mit einem geeigneten Nukleophil, wie beispielsweise einer metallorganischen Verbindungen (H<sub>3</sub>C)Y in der Y beispielsweise MgCl, MgBr, Mgl oder Li bedeutet, oder einem Reduktionsmittel wie beispielsweise Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid oder einem komplexen Analogon dieser Verbindungen bei Temperaturen zwischen -70 °C und +110 °C umsetzt. Ether oder Ester der allgemeinen Formel I lassen sich aus den entsprechenden Alkohole nach Standardmethoden durch Umsetzung der Alkohole mit entsprechenden Benzyl- oder Benzoylhalogeniden in Gegenwart anorganischer oder organischer Basen erhalten. Ester können auch durch Kondensation der Alkohole mit Carbonsäuren erhalten werden (R.C. Larock; *Comprehensive Organic Transformations*; VCH Publishers; New York, Weinheim, Cambridge 1989).



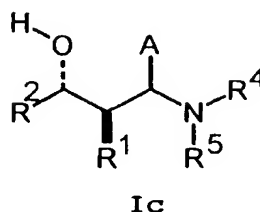
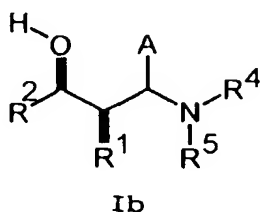
**[0025]** Die Umsetzung einer Mannichbase der Formel II mit einer Grignardverbindung MeY, in der Y MgCl, MgBr oder Mgl bedeutet, oder mit einer lithiumorganischen Verbindung MeLi kann in einem aliphatischen Ether, beispielsweise Diethylether und/oder Tetrahydrofuran, einem Kohlenwasserstoff, beispielsweise Hexan oder Toluol, oder Gemischen aus Kohlenwasserstoffen und aliphatischen Ethern, bei Temperaturen zwischen -70 °C und +110 °C durchgeführt werden. Lithiumorganische Verbindungen MeLi lassen sich aus Organohalogenverbindungen MeZ, in der Z Cl, Br oder I bedeutet, durch Umsetzung mit beispielsweise einer n-Butyllithium/Hexan-Lösung durch Halogen-Lithiumaustausch erhalten.

**[0026]** Bei der Umsetzung einer Mannichbase der Formel II mit einer metallorganischen Verbindung MeY werden in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen bevorzugt tertiäre Alkohol mit der relativen Konfiguration der Formel Ia erhalten, in denen die Aminoarylmethylgruppe *cis* zur Hydroxylgruppe angeordnet ist, wenn R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> ein Ringsystem bilden. Bei offenkettigen Systemen wird die analoge relative Stereochemie erhalten, die als *anti* zu spezifizieren ist. Die Verbindungen der Formel Ia lassen sich durch säulenchromatographische Trennung oder durch Kristallisation, auch ihrer Salze, beispielsweise der Hydrochloride, diastereomerenrein erhalten.

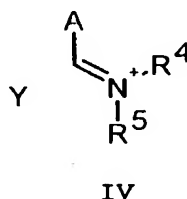
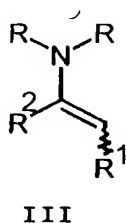


**[0027]** Die Umsetzung einer Mannichbase der Formel II mit einem Reduktionsmittel kann in Alkoholen, Wasser, einem Ether, einem Kohlenwasserstoff, einem Halogenkohlenwasserstoff oder Gemischen dieser Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen -70 °C und + 110 °C durchgeführt werden. Die Reaktionsbedingungen können dabei so gewählt werden, daß eines der beiden möglichen Stereoisomere Ib und Ic bevorzugt bzw. ausschließlich erhalten wird.

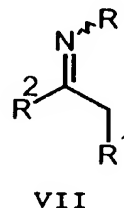
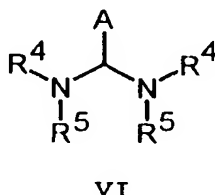
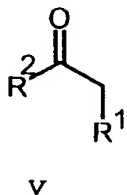
## EP 1 043 306 A2



[0028] Die Mannichbasen der Formel II lassen sich durch Umsetzung von Enaminen der Formel III mit einem Imminiumsalz der Formel IV, in dem Y beispielsweise  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{AlCl}_4^-$ ,  $\text{Br}^-$  oder  $\text{I}^-$  bedeutet, erhalten.



[0029] Die Enamine werden nach literaturbekannten Verfahren aus Ketonen der Formel V und sekundären Aminen, beispielsweise Dimethylamin, Pyrrolidin, Piperidin oder Morpholin, hergestellt (Acta Chem. Scand. B 38 (1984) 49-53). Die Imminiumsalze werden nach literaturbekannten Verfahren durch Umsetzung von Aminen der Formel VI mit Säurechloriden, beispielsweise Acetylchlorid oder Thionylchlorid, hergestellt (Houben-Weyl - Methoden der Organischen Chemie, E21b (1995) 1925-1929).



[0030] Die Imminiumsalze der Formel IV müssen dabei nicht isoliert werden, sondern können in situ erzeugt und mit Enaminen der Formel III zu Mannichbasen der Formel II umgesetzt werden (Angew. Chem. 106 (1994) 2531-2533). Aufgrund der der Keto-Enol-Tautomerie analogen Enamin-Imin-Tautomerie sind statt der Enamine der Formel III auch Imine der Formel VII einsetzbar. Alternativ können Ketone der Formel V auch direkt mit Imminiumsalzen der Formel IV umgesetzt werden.

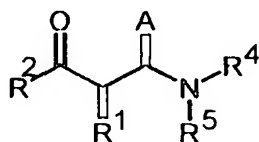
[0031] Mannichbasen der Formel II können aber auch durch Umsetzung von Enaminen der Formel III mit einem aromatischen Aldehyd der Formel VIII und einem sekundären Amin  $\text{HNR}^4\text{R}^5$ , auch in Form des korrespondierenden Hydrochlorids  $\text{HNR}^4\text{R}^5 \cdot \text{HCl}$ , in Gegenwart von Triethylamin, Chlortrimethylsilan und Natriumiodid direkt hergestellt werden (Synlett (1997) 974-976).

## EP 1 043 306 A2



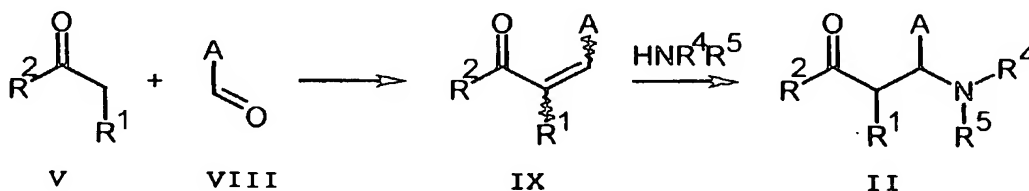
VIII

[0032] Die Mannichbasen der Formel II werden mit den oben beschriebenen Verfahren in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen bevorzugt mit der relativen Konfiguration der Formel IIa erhalten, in denen die Aminogruppe *anti* zu R<sup>1</sup> angeordnet ist. Die Verbindungen der Formel IIa lassen sich durch Kristallisation, auch ihrer Salze, beispielsweise der Hydrochloride, oder durch chromatographische Trennung diastereomerenrein erhalten.



IIa

[0033] Weniger stereoselektiv verläuft dagegen die Darstellung von Mannichbasen der Formel II durch 1,4-Addition sekundärer Amine HNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> an Enone der Formel IX, die aus der Aldolkondensation von Ketonen der Formel V mit aromatischen Aldehyden der Formel VIII erhalten werden (US-Patent 4,017,637). Diese Vorgehensweise eignet sich daher zur Darstellung der anderen möglichen Stereoisomeren.



[0034] Die Bedeutung der Reste R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> bzw. A entspricht der Bedeutung gemäß Formel I.

[0035] Werden chirale Amine zur Darstellung von Enaminen der Formel III oder Iminen der Formel VII eingesetzt, so können in der nachfolgenden Mannichreaktion enantiomeren-angereicherte bis enantiomerenreine Mannichbasen der Formel II erhalten werden (Houben-Weyl - Methoden der Organischen Chemie, E21b (1995) 1925-1929).

[0036] 3-Amino-3-arylpropan-1-ol-Derivate der allgemeinen Formel I, die mit einem Phenol substituiert sind, lassen sich beispielsweise aus den entsprechenden Methylether-Derivaten mit Diisobutylaluminiumhydrid in einem aromatischen Kohlenwasserstoff, beispielsweise Toluol, bei einer Temperatur zwischen 60 und 130 °C herstellen (Synthesis (1975) 617-630).

[0037] Die Verbindungen der Formel I lassen sich mit physiologisch verträglichen Säuren, beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure und/oder Asparaginsäure, in bekannter Weise in ihre Salze überführen. Vorzugsweise wird die Salzbildung in einem Lösungsmittel, beispielsweise Diethylether, Diisopropylether, Essigsäurealkylester, Aceton und/oder 2-Butanon durchgeführt. Zur Herstellung der Hydrochloride eignet sich darüber hinaus Trimethylchlorsilan in wäßriger Lösung.

[0038] Die der Formel I entsprechenden Substanzen sind toxikologisch unbedenklich, so daß sie sich als pharmazeutischer Wirkstoff in Arzneimitteln eignen. Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Arzneimittel-



## EP 1 043 306 A2

tel enthaltend wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel I als Wirkstoff. Vorzugsweise eignen sich die erfindungsgemäßen Arzneimittel als Analgetika.

[0039] Biochemische Untersuchungen haben ergeben, daß die erfindungsgemäßen Substanzen neben ihrer analgetischen Wirkung auch ausgeprägte Affinität zur Bindungsstelle 2 des Natriumkanals (BTX-Bindung) und zur Benzothiazepin-Bindungsstelle des L-Typ Kalziumkanals (Diltiazem-Bindung) zeigen. Die erfindungsgemäßen Substanzen eignen sich daher neben der besonders bevorzugten Verwendung in der Schmerztherapie auch zur Verwendung als Lokalanästhetikum und/oder Antiarrhythmikum und/oder Antiemetikum und/oder Nootropikum (Neurotropikum) und/oder zur Behandlung/-Therapie von kardiovaskulären Erkrankungen und/oder Harninkontinenz und/oder Diarrhöe und/oder Pruritus und/oder Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenabhängigkeit und/oder Entzündungen.

[0040] Die pharmazeutischen Formulierungen enthalten neben mindestens einem 3-Amino-3-arylpropan-1-ol-Derivat der Formel I Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel. Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I in einem Depot, in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I verzögert freisetzen.

[0041] Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,5 bis 500 mg/kg wenigstens eines 3-Amino-3-arylpropan-1-ol-Derivats der Formel I appliziert.

## Pharmakologische Untersuchungen

### Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus

[0042] Die Untersuchung auf analgetische Wirksamkeit wurde im Phenylchinon-induzierten Writhing an der Maus (modifiziert nach I.C. Hendershot und J. Forsaith (1959) J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240) durchgeführt. Dazu wurden männliche NMRI-Mäuse im Gewicht von 25 bis 30 g verwendet. Gruppen von 10 Tieren pro Substanzdosis erhielten 10 Minuten nach intravenöser Gabe der Prüfsubstanzen 0,3 ml/Maus einer 0,02%igen wäßrigen Lösung von Phenylchinon (Phenylbenzochinon, Fa. Sigma, Deisenhofen; Herstellung der Lösung unter Zusatz von 5 % Ethanol und Aufbewahrung im Wasserbad bei 45°C) intraperitoneal appliziert. Die Tiere wurden einzeln in Beobachtungskäfige gesetzt. Mittels eines Drucktastenzähler wurde die Anzahl der Schmerzinduzierten Streckbewegungen (sogenannte Writhingreaktionen = Durchdrücken des Körpers mit Abstrecken der Hinterextremitäten) 5 bis 20 Minuten nach der Phenylchinon-Gabe ausgezählt. Als Kontrolle wurden Tiere mitgeführt, die nur physiologische Kochsalzlösung erhalten. Alle Substanzen wurden in der Standarddosierung von 10 mg/kg getestet. Die prozentuale Hemmung (%Hemmung) der Writhingreaktion durch eine Substanz wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\% \text{ Hemmung} = 100 - \frac{\text{Writhingreaktionen der behandelten Tiere}}{\text{Writhingreaktionen der Kontrolltiere}} \cdot 100$$

[0043] Für einige Substanzen wurde aus der dosisabhängigen Abnahme der Writhingreaktionen im Vergleich zu parallel untersuchten Phenylchinon-Kontrollgruppen mittels Regressionsanalyse (Auswerteprogramm Martens EDV Service, Eckental) die ED<sub>50</sub>-Werte mit 95 % Vertrauensbereich der Writhingreaktion berechnet.

[0044] Alle untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine ausgeprägte analgetische Wirkung. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

## EP 1 043 306 A2

Tabelle 1

Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus	
Beispiel	%Hemmung der Writhingreaktion bei 10 mg/kg intravenös
1	85
2	48
3	43
4	32
5	74
6	68

## Biochemische Untersuchungen

### Bindungsuntersuchungen am L-Kalziumkanal: Benzothiazepin-Bindungsstelle (Diltiazem-Bindung)

[0045] Das biologische Membranmaterial wurde aus dem Cerebrocortex der Ratte isoliert. Als Ligand wurde [<sup>3</sup>H]-cis-(+)-Diltiazem (5 nM im Ansatz) verwendet. Inkubation für 20 Minuten bei 25 °C. Als unspezifische Bindung ist die Radioaktivität definiert, die bei Anwesenheit von (±)-Diltiazem (10<sup>-6</sup> M im Ansatz) gemessen wird. Der nicht gebundene Anteil des radioaktiven Liganden wird nach Abschluß der Inkubation mit Hilfe eines Filtrationsprozesses über Whatman Glasfaser GF/B-Membranen abgetrennt. Die Membranen werden anschließend nach einem Waschprozeß am β-Counter vermessen. Die Methode ist in Anlehnung an die Veröffentlichung von Schoemaker und Langer (H. Schoemaker und S.Z. Langer (1985) Eur. J. Pharmacol. 111, 273-277) erstellt worden. Der K<sub>D</sub>-Wert für diese hoch affine Bindungsstelle wurde mit 4,10 ± 0,75 nM bestimmt (N = 3, d.h. Mittelwerte ± SEM aus 3 unabhängigen Versuchsreihen, die in Dreifach-Parallelversuchen durchgeführt worden sind).

### Bindungsuntersuchungen am Natriumkanal: Bindungsstelle 2 (BTX-Bindung)

[0046] Die Bindungsstelle 2 des Natriumkanals ist die sogenannte Batrachotoxin-(BTX) Bindungsstelle. Als Ligand wurde [<sup>3</sup>H]-Batrachotoxinin A20 α-Benzoat (10 nM im Ansatz) eingesetzt. Diese Ionenkanal-Partikel (Synaptosomen) wurden aus dem Ratten Cerebrocortex nach Gray und Whittaker (E.G. Gray und V.P. Whittaker (1962) J. Anat. 76, 79-88) angereichert. Als unspezifische Bindung ist die Radioaktivität definiert, die in Gegenwart von Veratridin (0,3 mM im Ansatz) gemessen wird. Inkubation bei 37°C für 120 min. Die Assaybedingungen sind nach der Veröffentlichung von Pauwels, Leysen und Laduron (P.J. Pauwels, J.E. Leysen und P.M. Laduron (1986) Eur. J. Pharmacol. 124, 291-298) durchgeführt worden.

[0047] Der K<sub>D</sub>-Wert für diese Bindungsstelle liegt bei 24,63 ± 1,56 nM. (N = 3, d.h. Mittelwerte ± SEM aus 3 unabhängigen Versuchsreihen, die in Dreifach-Parallelversuchen durchgeführt worden sind).

### Auswertung

[0048] Neben der prozentualen Hemmung der Testsysteme bei fixen Testsubstanzkonzentrationen (10 µM im Ansatz), wurden Dosisabhängigkeiten überprüft. Hierbei werden IC<sub>50</sub>-Werte erhalten, die gemäß der „Cheng-Prusoff Gleichung“ (Y.C. Cheng und W. H. Prusoff (1973) Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108) in Inhibitor konstanten (K<sub>i</sub>) umgerechnet werden können. Die IC<sub>50</sub> Werte wurden mit Hilfe des Computer-Programms „Figure P“ (Version 6.0, Biosoft, Cambridge, England) erhalten. Km-Werte wurden gemäß Lineweaver und Burk (H. Lineweaver und D. Burk (1934) J. Am. Chem. Soc. 56, 658-666) berechnet. Um K<sub>D</sub>-Werte darzustellen, ist das Computer-Programm „Ligand“ (Version 4, Biosoft, England) angewendet worden.

[0049] Die Ergebnisse der biochemischen Untersuchungen sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

## EP 1 043 306 A2

Tabelle 2

Biochemie		
Beispiel	Diltiazem-Bindung bei 10 $\mu$ M	BTX-Bindung bei 10 $\mu$ M
1	82	99
2		98
3	65	89
4	73	92
5	89	98
6	86	97

## Beispiele

- [0050] Die folgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung des erfindungsgemäßen Verfahrens.  
 [0051] Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert.  
 [0052] Alle Temperaturen sind unkorrigiert.  
 [0053] Die Angabe Ether bedeutet Diethylether.  
 [0054] Als stationäre Phase für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (0.040 - 0.063 mm) der Firma E. Merck, Darmstadt, eingesetzt.  
 [0055] Die dünnenschicht-chromatographischen Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt.  
 [0056] Racemattrennungen wurden auf einer Chiracel OD Säule 250 x 4,6 mm mit Vorsäule der Firma Daicel durchgeführt.  
 [0057] Die Mischungsverhältnisse der Laufmittel für alle chromatographischen Untersuchungen sind stets in Volumen/Volumen angegeben.  
 [0058] RT bedeutet Raumtemperatur, Vol.% Volumenprozent, m% Massenprozent und %ee Enantiomerenüberschuß in Prozent.

## Beispiel 1

Dimethyl-[[2-(2-methyl-benzyloxy)cyclohexyl]phenylmethyl]-amin Hydrochlorid

## 1. Stufe

Benzylidendimethylammoniumchlorid

[0059] 10 g (56 mmol) N,N,N',N'-Tetramethyl-C-phenylmethandiamin (J. Am. Chem. Soc. 77 (1955) 1114-1116) wurden in 100 ml Ether gelöst und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Es wurden unter Stickstoff 4,0 ml (56 mmol) Acetylchlorid zugetropft. Nach den ersten Tropfen fiel ein weißes Salz aus, die Temperatur erhöhte sich leicht. Nach 15 Stunden bei RT wurde abdekantiert, der Feststoff dreimal mit je 100 ml Ether gewaschen, über eine Schutzgasfritte unter Stickstoff filtriert und im Ölpumpenvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Auf diese Weise wurden 7,7 g Benzylidendimethylammoniumchlorid (80,9 % der Theorie) erhalten.

## 2. Stufe

2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanon

[0060] 7,1 ml (44 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen wurden in 45 ml Dichlormethan gelöst und unter Stickstoff mit einem Trockeneis/Isopropanol-Bad auf -70 °C gekühlt. Unter Rühren wurden 7,5 g (44 mmol) Benzylidendimethylammoniumchlorid aus Stufe 1 zugegeben, die Mischung innerhalb von zwei bis drei Stunden auf -30°C erwärmt und 15 Stunden bei dieser Temperatur gelagert. Zur Aufarbeitung wurden 60 ml halbkonzentrierte Salzsäure zugegeben und 5 Minuten nachgerührt. Bei RT wurde mit 50 ml Ether gewaschen, die wässrige Phase mit 440 ml Ammoniaklösung (25

## EP 1 043 306 A2

Vol.%) versetzt und schnell dreimal mit je 150 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakt wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Auf diese Weise wurden 10,1 g Rohbase (99,5 % der Theorie) erhalten. 9,81 g (42,4 mmol) der Rohbase wurden in 83 ml 2-Butanon gelöst und nacheinander 0,76 ml (42,2 mmol) Wasser und 5,36 ml (42,4 mmol) Chlortrimethylsilan zugegeben. Der Ansatz wurde 15 Stunden bei RT aufbewahrt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit kleinen Portionen Ether gewaschen und im Ölpumpenvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Auf diese Weise wurden 8,92 g des Hydrochlorids von 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanon (78,6 % der Theorie) erhalten.

## 3. Stufe

## 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol

[0061] Zu 26 ml (39 mmol) Diisobutylaluminiumhydrid (1,5 M in Toluol) tropfte man unter Stickstoff bei RT 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 (2. Stufe) hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons, gelöst in 26 ml Toluol. Es wurde unter Rühren 15 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wurden 13 ml Ethanol und 13 ml Wasser langsam zugetropft, die Suspension mehrere Stunden bei 0°C gelagert, durch eine Glasfritte filtriert und mehrmals mit wenig Toluol gewaschen. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt, Lösungsmittelreste im Hochvakuum entfernt (ca. 0,1 mbar). Es wurden 2,62 g (86,6% der Theorie) 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol erhalten.

## 4. Stufe

## Dimethyl-[[2-(2-methylbenzyloxy)cyclohexyl]phenylmethyl]-amin Hydrochlorid

[0062] 1,00 g (4,29 mmol) 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol wurden in 5,0 ml Dimethylsulfoxid p.a. gelöst und unter Stickstoff 577 mg (5,14 mmol) Kalium-*tert*.-butylat zugegeben, gelöst in 1,0 ml Dimethylsulfoxid p.a.. Die Reaktionsmischung wurde für 30 Minuten auf 50°C erhitzt, 904 mg (6,43 mmol) 2-Methylbenzylchlorid zugetropft und weitere 15 Stunden bei 50°C gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml Wasser zugegeben und dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit je 10 ml Kaliumhydroxidlösung (2 M) und Wasser gewaschen und dreimal mit je 25 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert. Die vereinigten sauren Extrakte wurden mit Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ≥ 10) und dreimal mit je 25 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 414 mg Rohbase erhalten. Die Rohbase wurde in 4 ml 2-Butanon gelöst und nacheinander 11 µl (0,61 mmol) Wasser und 155 µl (1,22 mmol) Chlortrimethylsilan zugegeben. Der Ansatz wurde 15 Stunden bei RT aufbewahrt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit kleinen Portionen Ether gewaschen und im Ölpumpenvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Auf diese Weise wurden 221 mg des Hydrochlorids von Dimethyl-[[2-(2-methylbenzyloxy)-cyclohexyl]phenylmethyl]amin (13,8 % der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 79°C zersetzt.

## Beispiel 2

## [2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexyl]-4-trifluormethylbenzoat Hydrochlorid

## 1. Stufe

## 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol

[0063] Zu 80,0 g (299 mmol) des nach Beispiel 1 (2. Stufe) hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 650 ml Methanol gelöst, portionsweise insgesamt 28,3 g (747 mmol) Natriumborhydrid zugegeben und eine Stunde nachgerührt. Zur Aufarbeitung wurden 680 ml verdünnte Salzsäure (1 N) zugegeben und mit 500 ml Ether extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit Ammoniaklösung (25 Vol.%) alkalisch gestellt (pH ≥ 10) und dreimal mit je 250 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 65,2 g (94 % der Theorie) 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanol erhalten.

## EP 1 043 306 A2

## 2. Stufe

[2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexyl]-4-trifluormethylbenzoat Hydrochlorid

- 5 **[0064]** 1,34 g (6,43 mmol) 4-(Trifluormethyl)benzoylchlorid wurden in 4 ml Dichlormethan gelöst und bei - 10°C (Methanol/Eis-Kühlbad) 870 mg (8,57 mmol) Triethylamin hinzugegeben. Anschließend wurden 1,0 g (4,29 mmol) 2-(Dimethylamino-phenylmethyl)cyclohexanol, gelöst in 2 ml Dichlormethan, zuge tropft und 15 Stunden nachgerührt. Zur Aufarbeitung wurden 2 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 N) zugegeben, die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,7 g Rohbase erhalten.
- 10 Aus der Rohbase wurde nach Beispiel 1 (4. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 877 mg des Hydrochlorids von [2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexyl]-4-trifluormethylbenzoat (34% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt über 230°C erhalten.

## Beispiel 3

15

[2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexyl]-4-methoxybenzoat Hydrochlorid

- [0065]** 1,06 g (6,43 mmol) 4-Methoxybenzoylchlorid wurden in 4 ml Dichlormethan gelöst und bei - 10°C (Methanol/Eis-Kühlbad) 870 mg (8,57 mmol) Triethylamin hinzugegeben. Anschließend wurden 1,0 g (4,29 mmol) des nach
- 20 Beispiel 2 (1. Stufe) hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanols, gelöst in 2 ml Dichlormethan, zuge tropft und 15 Stunden nachgerührt. Zur Aufarbeitung wurden 2 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 N) zugegeben, die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,78 g Rohbase erhalten. Aus der Rohbase wurde nach Beispiel 1 (4. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,00 g des Hydrochlorids von [2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexyl]-4-methoxybenzoat (58% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt über 230°C erhalten.
- 25

## Beispiel 4

[[2-(2-Chlorbenzyloxy)cyclohexyl]-(2-chlorphenyl)methyl]-dimethylamin Hydrochlorid

30

## 1. Stufe

2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon

- 35 **[0066]** Zu 471 ml (469 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Rühren 17,4 g (213 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 60 ml (427 mmol) Triethylamin und 60 ml (469 mmol) Chlortrimethylsilan zuge tropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 24 ml (213 mmol) 2-Chlorbenzaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 34 ml (213 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei RT
- 40 weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 300 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 300 ml Ether gewaschen und mit 770 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 300 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeeengt. Auf diese Weise wurden 38,3 g 2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon (68% der Theorie) erhalten.
- 45

## 2. Stufe

2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol Hydrochlorid

- 50 **[0067]** 10,0 g (37,6 mmol) 2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-cyclohexanon wurden in 190 ml Methanol gelöst und 2,85 g (75,2 mmol) Natriumborhydrid portionsweise eingetragen. Zur Aufarbeitung wurden unter Rühren 170 ml Salzsäure (1 M) zugesetzt und mit 100 ml Ether extrahiert. Mit 15 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) wurde alkalisch gestellt (pH ≥ 10) und dreimal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 8,10 g Rohbase
- 55 (80,3% der Theorie) erhalten. Aus 1,98 g (7,39 mmol) dieser Base wurden nach Beispiel 1 (4. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,74 g des Hydrochlorids von 2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol (78% der Theorie) erhalten, das sich ab 131°C zersetzt.

## EP 1 043 306 A2

## 3. Stufe

[[2-(2-Chlorbenzyloxy)cyclohexyl]-(2-chlorphenyl)methyl]-dimethylamin Hydrochlorid

5 **[0068]** 902 mg (5,60 mmol) 2-Chlorbenzylchlorid und 1,0 g (3,73 mmol) 2-[(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol wurden in 6,0 ml Dimethylsulfoxid p.a. gelöst, unter Stickstoff 503 mg (4,48 mmol) festes Kalium-*tert.*-butylat zugegeben und für 15 Stunden auf 100°C erhitzt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml Wasser zugegeben und dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit je 10 ml Kaliumhydroxidlösung (2 M) und Wasser gewaschen und dreimal mit je 25 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert. Die vereinigten sauren Extrakte wurden mit Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ≥ 11) und dreimal mit je 25 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 277 mg Rohbase erhalten. Aus dieser Rohbase wurden nach Beispiel 1 (4. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 151 mg [[2-(2-Chlorbenzyloxy)cyclohexyl]-(2-chlorphenyl)methyl]dimethylamin Hydrochlorid (9,4% der Theorie) mit einem Schmelzbereich von 108 - 100°C erhalten.

## Beispiel 5

[[2-(3-Fluorbenzyloxy)cyclohexyl]phenylmethyl]dimethylamin Hydrochlorid

20 **[0069]** 1,00 g (4,29 mmol) des nach Beispiel 1 (3. Stufe) hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanols wurden in 5 ml Dimethylsulfoxid p.a. gelöst und bei 50°C 503 mg (4,48 mmol) Kalium-*tert.*-butylat zugegeben. Dann wurde auf 100°C erhitzt und 323 µl (2,61 mmol) 3-Fluorbenzylchlorid zugegeben. Diese Zugabe wurde noch zweimal nach jeweils zwei Stunden wiederholt und die Reaktionsmischung anschließend für weitere 15 Stunden auf 100°C erhitzt. Die Aufarbeitung wurde nach Beispiel 1 (4. Stufe) durchgeführt, wodurch 166 mg [[2-(3-Fluorbenzyloxy)cyclohexyl]phenylmethyl]dimethylamin Hydrochlorid erhalten wurden (11% der Theorie), das sich beim Erhitzen ab 203°C zersetzt.

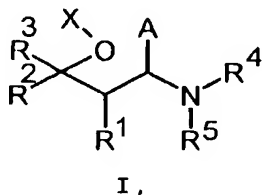
## Beispiel 6

[[2-(4-Fluorbenzyloxy)cyclohexyl]phenylmethyl]dimethylamin Hydrochlorid

30 **[0070]** Zu einer Suspension von 108 mg (4,48 mmol) Natriumhydrid in 1 ml Dimethylformamid p.a. wurde eine Lösung von 1,00 g (4,29 mmol) des nach Beispiel 2 (1. Stufe) hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanols in 5 ml Dimethylformamid p.a. gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 100°C erhitzt und 323 µl (2,61 mmol) 3-Fluorbenzylchlorid zugegeben. Diese Zugabe wurde noch zweimal nach jeweils zwei Stunden wiederholt und die Reaktionsmischung anschließend für weitere 15 Stunden auf 100°C erhitzt. Die Aufarbeitung wurde nach Beispiel 1 (4. Stufe) durchgeführt, wodurch 393 mg [[2-(4-Fluorbenzyloxy)cyclohexyl]phenylmethyl]dimethylamin Hydrochlorid erhalten wurden (24% der Theorie), das sich beim Erhitzen ab 210°C zersetzt.

## Patentansprüche

1. 3-Amino-3-arylpropan-1-ol-Derivate der allgemeinen Formel I



55 worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> ,jeweils unabhängig voneinander, C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen einen (CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>-Ring bilden, der auch benzokondensiert oder phenylsubstituiert sein kann

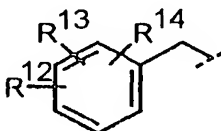
## EP 1 043 306 A2

$R^3$  H, Methyl

$R^4, R^5$  , jeweils unabhängig voneinander,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl oder  $R^4$  und  $R^5$  zusammen einen  $(CH_2)_{3-6}$ - oder  $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ -Ring bilden

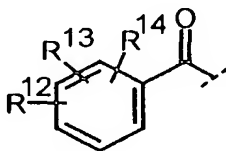
A ein Arylrest, der gegebenenfalls Heteroatome im Ringsystem aufweist,

X ein substituiertes Benzyl der Formel XI



XI

oder ein substituiertes Benzoyl der Formel XII



XII,

worin

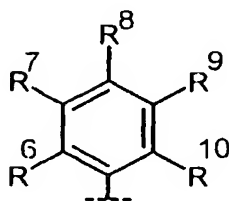
$R^{12}$  bis  $R^{14}$  , jeweils unabhängig voneinander, H, F, Cl, Br,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ ,  $OR^{11}$ ,  $SR^{11}$ ,  $OCF_3$ ,  $SO_2CH_3$ ,  $SO_2CF_3$ ,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Phenyl, CN,  $COOR^{11}$ ,  $NO_2$  mit

$R^{11}$  H,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl

bedeuten und deren Diastereomere oder Enantiomere in Form ihrer Basen oder Salze physiologisch verträglicher Säuren.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  und  $R^2$  zusammen einen  $(CH_2)_{2-6}$ -Ring bilden, der benzokondensiert oder phenylsubstituiert sein kann,  $R^3$  bis  $R^5$ , A und X die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.
3. Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  und  $R^2$  zusammen einen  $(CH_2)_4$ -Ring bilden, der benzokondensiert oder phenylsubstituiert sein kann,  $R^3$  bis  $R^5$ , A und X die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.
4. Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß  $R^3$  ein Rest aus der Gruppe von Wasserstoff oder Methyl darstellt,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  bis  $R^5$ , A und X die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.
5. Verbindungen gemäß Anspruch 2 dadurch gekennzeichnet, daß A einen Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XIII

## EP 1 043 306 A2



XIII

worin

$R^6$  bis  $R^{10}$  ,jeweils unabhängig voneinander, H, F, Cl, Br, I,  $CF_3$ , OH,  $OR^{11}$ ,  $OCF_3$ ,  $SR^{11}$ ,  $SO_2CH_3$ ,  $SO_2CF_3$ ,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Phenyl, CN,  $COOR^{11}$ ,  $NO_2$  oder  $R^6$  und  $R^7$  oder  $R^7$  und  $R^8$  zusammen einen  $OCH_2O$ - oder  $OCH_2CH_2O$ -Ring bilden,

$R^{11}$   $C_{1-6}$ -Alkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl

oder Thiophen oder Furan bedeutet und  $R^1$  bis  $R^5$  und X die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.

6. Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  und  $R^2$  zusammen einen  $(CH_2)_{2-6}$ -Ring bilden, der benzokondensiert oder phenylsubstituiert sein kann,  $R^3$  ein Rest aus der Gruppe von Wasserstoff oder Methyl darstellt,  $R^4$  bis  $R^5$ , A und X die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.

7. Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  und  $R^2$  zusammen einen  $(CH_2)_4$ -Ring bilden, der benzokondensiert oder phenylsubstituiert sein kann, A einen Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XIII oder Thiophen oder Furan,  $R^3$  ein Rest aus der Gruppe von Wasserstoff oder Methyl darstellt,  $R^4$  bis  $R^5$  und X die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.

8. Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  und  $R^2$  zusammen einen  $(CH_2)_4$ -Ring bilden, A einen Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XIII oder Thiophen oder Furan,  $R^3$  ein Rest aus der Gruppe von Wasserstoff oder Methyl darstellt,  $R^4$  bis  $R^5$  und X die Bedeutung gemäß der Definition des Anspruchs 1 besitzen.

9. Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  und  $R^2$  zusammen einen  $(CH_2)_4$ -Ring bilden, A Thiophen,  $R^3$  ein Rest aus der Gruppe von Wasserstoff oder Methyl darstellt,  $R^4$  bis  $R^5$  und X die Bedeutung gemäß der Definition des Anspruchs 1 besitzen.

10. Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  und  $R^2$  zusammen einen  $(CH_2)_4$ -Ring bilden, A Furan,  $R^3$  ein Rest aus der Gruppe von Wasserstoff oder Methyl darstellt,  $R^4$  bis  $R^5$  und X die Bedeutung gemäß der Definition des Anspruchs 1 besitzen.

11. Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß X einen Rest aus der Gruppe von substituiertem Benzyl der Formel XI oder substituiertem Benzoyl der Formel XII darstellt,  $R^1$  bis  $R^5$  und A die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.

12. Verbindungen gemäß Anspruch 1:

Dimethyl-[[2-(2-methylbenzyloxy)cyclohexyl]phenylmethyl]amin und das entsprechende Hydrochlorid

[2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexyl]-4-trifluormethylbenzoat und das entsprechende Hydrochlorid

[2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexyl]-4-methoxybenzoat und das entsprechende Hydrochlorid



## EP 1 043 306 A2

[[2-(2-Chlorbenzyloxy)cyclohexyl]-(2-chlorophenyl)-methyl]dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

[[2-(3-Fluorbenzyloxy)cyclohexyl]phenylmethyl]dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

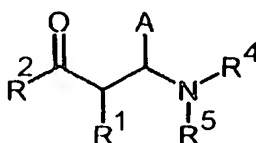
[[2-(4-Fluorbenzyloxy)cyclohexyl]phenylmethyl]dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

13. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff wenigstens eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 12.

14. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoffe ein Gemisch der Enantiomeren einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 12, wobei die beiden Enantiomeren nicht in äquimolaren Mengen vorliegen, und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

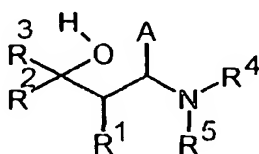
15. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoffe ein Gemisch der Enantiomeren einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 12, wobei eines der Enantiomere einen relativen Anteil zwischen 5 und 45 Massenprozent am Enantiomergemisch hat, und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

16. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 12 dadurch gekennzeichnet, daß eine Mannich-Base der allgemeinen Formel II



II,

worin  $R^1$  bis  $R^5$  und A die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I besitzen, mit einer Grignardverbindung der allgemeinen Formel  $(H_3C)Y$ , worin Y MgCl, MgBr oder MgI bedeutet, oder MeLi oder einem Reduktionsmittel, bevorzugt aus der Gruppe von Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid oder einem komplexen Analogen dieser Verbindungen, zu einem Alkohol der allgemeinen Formeln Id umgesetzt wird



Id,

worin

$R^1$  bis  $R^5$  und A die Bedeutung wie in der allgemeinen Formel I haben,

ein Alkohol der allgemeinen Formeln Id mit  $HalX$ , worin Hal die Bedeutung von Halogenen aus der Gruppe von F, Cl, Br oder I hat und X die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I hat, in Gegenwart von anorganischen oder organischen Basen in einem Temperaturbereich von  $0^\circ-150^\circ\text{C}$  umgesetzt wird oder mit  $XOH$  in einem Temperaturbereich von  $0^\circ-150^\circ\text{C}$  kondensiert wird und so in eine Verbindung der allgemeinen Formel I überführt wird.

17. Verwendung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Schmerzbekämpfung.

18. Verwendung nach Anspruch 17 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung neuropathischer Schmerzen.

**EP 1 043 306 A2**

19. Verwendung nach Anspruch 17 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung chronischer Schmerzen.
20. Verwendung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels mit lokalanästhetischer Wirkung.
- 5 21. Verwendung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels mit antiarrhythmischer Wirkung.
22. Verwendung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels mit antiemetischer Wirkung.
- 10 23. Verwendung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels mit nootropischer (neurotropischer) Wirkung.
- 15 24. Verwendung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen.
25. Verwendung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Harninkontinenz.
- 20 26. Verwendung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Diarrhöe.
27. Verwendung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Pruritus.
- 25 28. Verwendung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Alkoholabhängigkeit.
- 30 29. Verwendung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Drogenabhängigkeit.
- 35 30. Verwendung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Medikamentenabhängigkeit.
31. Verwendung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Entzündungen.